



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون شکل موضعی آهسته رهش بنزوئیل پراکساید و بررسی
خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن

توسط:

سیاوش باقری

استادان راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر محمد حسن مصحفی

دکتر علیرضا فکری

استاد مشاور:

دکتر طوبی اسلامی نژاد

شماره پایان نامه: ۱۰۵۸

زمستان ۱۳۹۷



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Formulation of benzoyl peroxide sustained release topical form and its
physicochemical characterization**

By:

Siavash Bagheri

Supervisors:

**Dr. Mehdi Ansari
Dr. Mohammad Hassan Moshafi
Dr. Alireza Fekri**

Advisor:

Dr. Touba Eslaminejad

Winter 2019

Thesis No: 1058

خلاصه فارسی:

مقدمه: جداسازی اتصال بین سلولی بخشی از پوست یا گوشت بدن را زخم می گویند. معمولاً زخم ها به دو دسته ی حاد و مزمن تقسیم می شوند. بهبودی زخم های مزمن به طول می انجامد. بنزوئیل پراکساید یک ترکیب کراتولیتیک و دارای خواص آنتی باکتریال می باشد که در ابتدا در درمان آکنه استفاده می شده است. همچنین در درمان موارد دیگری از جمله زخم ها مانند زخم بستر استفاده می شود. بنزوئیل پراکساید زمان بهبود زخم را از طریق پیشرفت بافت گرانوله شده ی سالم و رشد درونی اپیتلیوم کاهش میدهد و آزادسازی آهسته اکسیژن توسط بنزوئیل پراکساید دلیل این تاثیر در نظر گرفته شده است. شایع ترین عوارض بنزوئیل پراکساید به صورت موضعی شامل قرمزی، خشکی یا پوسته پوسته شدن پوست، آفتاب سوختگی، خارش، تورم پوست و احساس گرمی می باشد. یکی از سیستم های دارورسانی جدید بارگیری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) است که می تواند باعث آهسته رهش شدن فرمولاسیون، کاهش عوارض موضعی دارو و افزایش نفوذ دارو به لایه های زیرین پوست شود.

روش کار: در این تحقیق ابتدا λ_{max} بنزوئیل پراکساید تعیین و منحنی استاندارد رسم شد. سپس با روش هموزناسیون با فشار بالا دارو در SLN بارگذاری شد. در این فرمولاسیون از Witepsol_H35 به عنوان لیپید جامد استفاده شد و با به کار بردن سورفاکتانت های Tween[®]20، Tween[®]80، Span[®]80 نانوذرات تشکیل و پایدار شدند. سپس با دستگاه کوردوان، توزیع اندازه ذره ای فرمولاسیون تعیین شد. میزان بارگذاری دارو در نانوذرات لیپیدی با استفاده از روش کیسه دیالیز و همچنین میزان آزاد سازی دارو با استفاده از روش پدل بر روی دیسک در دستگاه انحلال اندازه گیری شد.

نتایج: مقدار λ_{\max} به دست آمده برای بنزوئیل پراکساید ۲۳۸ نانومتر و حجم میانگین نانو ذرات ۴۲۶ نانومتر گزارش شد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون شامل میزان بارگیری دارو در نانو ذرات لیپیدی جامد به میزان ۸۱/۴۹٪ و همچنین آزادسازی دارو از فرمولاسیون نیز در زمان ۲۰ دقیقه ۲۴/۰۲٪ و در زمان ۶۰ دقیقه ۷۳/۲۷٪ و در زمان ۱۵۰ دقیقه ۹۳/۷۸٪ و در زمان ۲۴۰ دقیقه ۸۷/۹۰٪ به دست آمد که نشان دهنده پیوسته رهش بودن فرمولاسیون می باشد. از لحاظ پایداری فیزیکی فرمولاسیون در دمای اتاق (۲۲-۲۵°C) و یخچال (۲-۸°C) پایدار بوده و در مدت زمان شش ماه هیچ تغییری در خصوصیات فیزیکی و ظاهری دارو ایجاد نشده است، اما در دمای آون (۵/۰ ± ۴۰°C) و رطوبت ۵ ± ۷۵ درصد فرمولاسیون به صورت دوفاز درآمده بود.

نتیجه گیری: باتوجه به نتایج به دست آمده در این تحقیق می توان نتیجه گرفت که فرمولاسیون نهایی تهیه شده دارای ویژگی های آهسته رهشی خوبی بوده که می تواند جهت درمان زخم استفاده شود.

کلمات کلیدی: زخم، بنزوئیل پراکساید، نانوذرات لیپیدی جامد، خصوصیات فیزیکوشیمیایی

Abstract

Introduction: Loosing the intercellular junction in skin or in the tissues are called wound. Usually, wounds are divided into two categories acute and chronic. Benzoyl peroxide (BPO) is a keratolytic agent with antibacterial properties that was primarily used to treat Acne Vulgaris. It is also used to treat other conditions, such as decubital ulcers (bed sores). BPO reduces the healing time by the rapid development of healthy granulation tissue and the quick ingrowth of epithelium, also the slow and sustained release of oxygen by BPO was thought to be responsible for this success. The most frequent reactions to BPO applied topically are redness, drying or peeling of skin, sunburn, erythema, pruritus, dermatitis, mild stinging, or a feeling of warmth. One of the new drug-delivery systems is solid lipid nanoparticles (SLNs) which causes the sustained release effect of formulation that decreases the adverse effects and increases the permeability of the drug into the underlying layers of the skin.

Methods: In this study, first, the λ_{\max} of BPO was determined for using the next stages. Then, several formulations were prepared with various percentage and components. High-shear homogenization and ultrasound method were used to prepare the formulations. In this formulation, the solid lipid was Witepsol-H35 and the surfactants were Tween[®] 80, Tween[®] 20 and Span[®] 80. Then the sizes of the nanoparticles were analyzed by Cordouan. The amount of drug loading in SLN was measured with dialysis bag method. Also drug release amount was measured with paddle over disk method in dissolution machine.

Results: The λ_{\max} of BPO and the mean volume of the SLN were reported as 238 and 426 nm respectively. The physicochemical evaluation of formulation including the encapsulation of drug was measured which it was found to be 81.49 %. The results showed that 24.02%, 73.27%, 93.78% and 87.97% of the BPO were released at 20, 60, 150, 240 min, respectively that depict the formulation can be assigned as sustained release preparation. Results showed that the physical stability of the formulation at room temperature (22-25 ° C) and refrigerator (2-8 ° C) were stable and its characteristics were not changed during six months. But at oven temperature (40±0.5 ° C, 75± 5 % RH) formulation was changed in two phases.

Conclusion: according to the results it could be concluded that the final formulation showed the good sustained release characteristics that can be used in wound healing.

Keywords: Wound; Benzoyl peroxide; SLN; Physicochemical characteristics



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی

بایان نامه آقای سیاوش باقری دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۰۵۸

تحت عنوان:

"فرمولاسیون شکل موضعی آهسته رهش بتروئیل پراکاید و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن"

استاد راهنما:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر محمدحسن مستحق

۳- دکتر علیرضا فکری

استاد مشاور:

دکتر طبیبی اسلامی نژاد

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر عباس پرداختی

۲- دکتر غلامرضا دهقان

۳- دکتر مهدی رضایی فر

۴- دکتر میترا مهریانی

در تاریخ ۹۷/۱۱/۰۸ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۰

(با حروف) نوبت به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی
رئیس اداره بایان نامه

دکتر محمودرضا حیدری
رئیس دانشکده